

Perfil de seguridad de Siponimod y manejo clínico de los eventos adversos derivados

GRANDÍO LEIVAS L.¹, CACHAFEIRO PIN A. I.², OTERO LOGILDE A.³

1. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña.

2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

3. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña. Lugo.

Fecha de recepción: 23/03/2025 Fecha de aceptación: 09/05/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600008>

RESUMEN

Introducción: Los fármacos indicados en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva son muy limitados, siendo éstos IFNβ-1b e IFNβ-1a SC y Siponimod. Para muchos pacientes, el interferón fue una línea previa de tratamiento, por lo que el Siponimod juega un papel crucial dentro del tratamiento de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar el perfil de seguridad de Siponimod y conocer el correcto manejo de sus eventos adversos más frecuentes.

Método: Se realizó una revisión estructurada de la literatura basada en las directrices de la declaración PRISMA. Se consultaron las bases de datos Medline y Web of Science, seleccionando estudios que incluyeran pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod que reflejen datos referentes a seguridad del fármaco.

Resultados: Se incluyeron un total de 4 artículos. Un metaanálisis donde se explica la necesidad de titulación ascendente de dosis con siponimod por su riesgo de bradiarritmia. Dos revisiones sistemáticas donde en una describe la necesidad de evaluación oftalmológica ante la aparición de cualquier síntoma ocular. Un ensayo clínico donde se recogen los efectos adversos no graves y graves y la necesidad de discontinuación, o no, del tratamiento y los eventos de fallecimiento.

Conclusiones: Se necesitan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo y en vida real para definir completamente su correcto manejo.

Palabras clave: esclerosis múltiple, siponimod, efectos adversos, perfil de seguridad.

Safety profile of siponimod and clinical management of the derived adverse events

ABSTRACT

Introduction: The drugs indicated in Secondary Progressive Multiple Sclerosis are very limited, these being IFN β -1b and IFN β -1a SC and Siponimod. For many patients, interferon was a previous line of treatment, so Siponimod plays a crucial role in the treatment of these patients.

The objective of this is to analyze the safety profile of the study of Siponimod and to know the correct management of its most frequent adverse events.

Method: A structured review of the literature was carried out based on the guidelines of the PRISMA statement. The Medline and Web of Science databases were consulted, selecting studies that included adult patients diagnosed with Multiple Sclerosis receiving treatment with Siponimod that reflect data regarding the drug's safety.

Results: A total of 4 articles were included. A meta-analysis explaining the need for upward dose titration with siponimod due to its risk of bradyarrhythmia. Two systematic reviews where one describes the need for ophthalmological evaluation before the appearance of any ocular symptom. A clinical trial where the most frequent adverse effects are specified.

Conclusions: More long-term and real-life efficacy and safety data are needed to fully define its correct management.

Keywords: multiple sclerosis, siponimod, adverse effects, safety profile.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (placas o cicatrices) y pérdida neuronal¹, su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio)¹.

Los fenotipos centrales de la EM son los de la enfermedad remitente-recurrente y progresiva². El patrón y el curso de la EM se clasifican además en varios subtipos clínicos de la siguiente manera: Síndrome clínicamente aislado, que a menudo muestra el primer síntoma sugestivo de EM, EM recurrente-remitente (EMRR), EM progresiva secundaria (EMPS) y EM progresiva primaria (EMPP)³. Se sabe que un número significativo de pacientes con EMRR acaban desarrollando EMPS⁴.

Los fármacos indicados en EMPS son muy limitados, siendo estos IFN β -1b⁵ e IFN β -1a⁶ y Siponimod⁷. Para muchos pacientes, el interferón fue una línea previa de tratamiento, por lo que el Siponimod juega un papel crucial dentro del tratamiento de estos pacientes.

El siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P) que se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, el siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de las células T en el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central⁷.

El tratamiento con siponimod debe ser prescrito y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple, ajustando la dosis de inicio progresivamente hasta llegar a la dosis de mantenimiento (1mg versus 2mg en función del genotipado de CYP2C9)⁷.

En referencia al perfil de seguridad⁷ los efectos adversos descritos como muy frecuentes son cefalea, hipertensión y aumento de los valores en la prueba de la función hepática.

La eficacia y seguridad de siponimod se han investigado en un estudio de fase III (EXPAND)⁸, que evaluó dosis de 2 mg una vez al día en pacientes con EMSP.

En cuanto a la eficacia⁸, en el análisis del tiempo hasta el evento, la progresión confirmada de la discapacidad (CDP) se retrasó significativamente en los pacientes tratados con siponimod con enfermedad activa, con una reducción del riesgo del 21 % en comparación con placebo a los 3 meses (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,79; IC del 95 %: 0,65–0,95; p = 0,013) y del 26 % a los 6 meses (HR = 0,74; IC del 95 %: 0,60–0,92; p = 0,0058). La tasa de recaída anualizada (ARR; recaídas confirmadas) fue menor con siponimod que con placebo (cociente de tasas = 0,45; IC 95 % = 0,34–0,59; reducción del riesgo 55 %, p < 0,0001), al igual que el tiempo hasta la primera recaída confirmada (HR = 0,54; IC 95 % = 0,41–0,70; reducción del riesgo 46 %; p < 0,0001).

En relación al perfil de seguridad⁸, se observó mayor incidencia de eventos adversos (EA) en el grupo tratado con siponimod frente al grupo placebo. Como EA se observaron reactivación del virus herpes zóster, cefalea, hipertensión, náuseas, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, bradicardia y edema periférico. El 8% de los pacientes a tratamiento con siponimod suspendieron el tratamiento por EA. Se produjeron 3 muertes en aparente relación con el fármaco (melanoma maligno, neumonía y shock séptico en paciente con cáncer de colon en estadio IV e insuficiencia cardíaca aguda).

En la mayoría de los casos no existen datos del manejo correcto ante la aparición de alguno de los eventos adversos catalogados como muy frecuentes.

Debido al escaso arsenal terapéutico en la ESMP resulta imprescindible profundizar en el adecuado manejo de los efectos adversos que puedan producirse con el objetivo de evitar la interrupción o abandono del tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población.

Se realizó una revisión estructurada de la literatura basada en las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁹ con el objetivo de responder a la siguiente pregunta de investigación: en pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod ¿cuáles son los efectos adversos más frecuentes y cuál es el manejo clínico?

Los criterios de selección fueron los siguientes: -Se seleccionaron los estudios que incluían pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod que incluyesen datos referentes a la se-

guridad del fármaco.

-Se limitó la selección a revisiones sistemáticas, estudios experimentales y observacionales en los idiomas español e inglés, publicados en los últimos 5 años.

-Se excluyeron abstract a congresos, series de casos, cartas al editor y artículos de revisión.

La búsqueda se llevó a cabo en febrero de 2023 en las bases de datos Medline y Web of Science (WOS). En Medline se utilizaron *Medical Subject Headings terms (Mesh terms)*, y en WOS se realizó la búsqueda utilizando términos de Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs), utilizando operadores booleanos. La estrategia de búsqueda figura reflejada en el Anexo 1. También se incluyeron datos informados por la EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration).

Con el fin de seleccionar aquellos artículos que cumplieren los criterios de inclusión, se llevó a cabo una búsqueda en tres fases; lectura por título, por resumen y por texto completo.

Los resultados obtenidos en estas bases de datos se descargaron en el gestor bibliográfico Zotero, con el fin de eliminar los duplicados.

Toda la información proporcionada por la FDA y EMA sobre las características de seguridad de siponimod se incluyó en los resultados y se discutió a continuación.

La Esclerosis Múltiple y los datos informados sobre eventos adversos con Siponimod fueron elegibles para inclusión.

La calidad metodológica de cada ensayo clínico aleatorizado (ECA) se evaluó mediante la Herramienta de "riesgo de sesgo" de la Colaboración Cochrane¹⁰ como bajo, poco claro o alto en términos del riesgo de sesgo basado en los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), asignación oculta (sesgo de selección), cegamiento (sesgo de realización y sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) y notificación selectiva (sesgo de notificación).

Para la evaluación y jerarquización de los niveles de evidencia hemos empleado la escala *Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM)*.¹¹

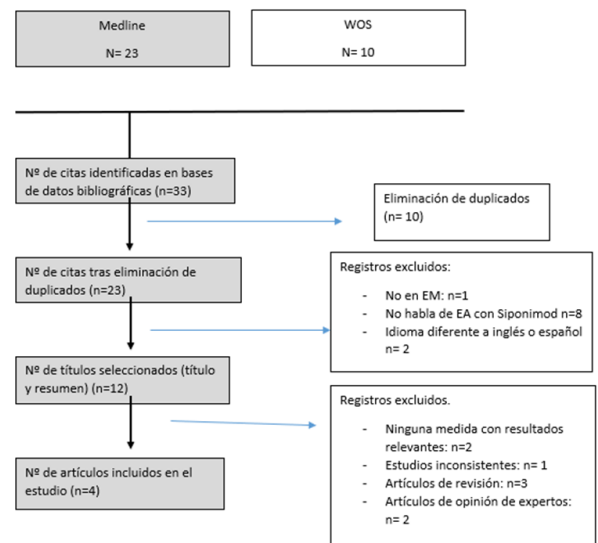
Variables de evaluación

Para realizar el análisis de los diferentes artículos se han analizado 2 tipos de variables:

- Efectos adversos más frecuentes y su tasa de incidencia.

- Descripción del manejo clínico de los diferentes eventos adversos.

Figura 1. Diagrama de flujo.



RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 33 artículos de los cuales se excluyeron 19 por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se analizaron 4 artículos. La sistemática de selección se muestra en el Diagrama de flujo.

A continuación, se presentan los resultados globales obtenidos para cada una de las variables.

En el metaanálisis de Zhao Z. et al¹², el objetivo del estudio era dilucidar el riesgo de eventos adversos (EA) cardiovasculares en pacientes con diferentes tipos de esclerosis múltiple (EM) tratados con moduladores S1PR (S1PRM). Las búsquedas sistemáticas se realizaron en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Cochrane Library en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados hasta el 5 de enero de 2021. Los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon mediante el modelo de efectos aleatorios. Se realizaron análisis de sensibilidad y metarregresión.

Se incluyeron 17 ECA de tres S1PRM: 12 ECA para fingolimod 1,25 mg/d o 0,5 mg/d; 3 ECA para ozanimod 1,0 mg/d o 0,5 mg/d; 2 ECA para siponimod 2 mg/d.

Para los EA cardiovasculares de alto riesgo (bradiarritmia e hipertensión), se realizaron análisis de subgrupos. Siponimod se asoció con un mayor riesgo de bradiarritmia (RR, 2,75; IC 95 %, 1,75– 4,31; 12, 0,0%).

Teniendo en cuenta el mecanismo de los efectos cardiovasculares inducidos por S1PRM, podría ser necesario un régimen de titulación ascendente para mitigar la reducción de la frecuencia cardíaca produ-

cida por los S1PRM de segunda generación que exhiben vidas medias cortas (p. ej., ozanimod, siponimod, ponesimod), y existe la posibilidad de efectos involuntarios de la primera dosis después de interrupciones del tratamiento relativamente breves, en cuyo caso la terapia debe reiniciarse con ajuste de la dosis.

La revisión sistemática de Muñoz- Ortiz J. et al.¹³ tuvo como objetivo revisar la evidencia científica y describir los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) oculares relacionados con el tratamiento farmacológico en pacientes con esclerosis múltiple. La revisión sistemática de la literatura se realizó, de acuerdo con las guías PRISMA, en las bases de datos Medline, LILACS, EMBASE y COCHRANE. Se extrajeron 2852 artículos publicados (1756 de Medline, 1093 de EMBASE, 3 de COCHRANE y ninguno de LILACS), de ellos 60 cumplieron con todos los criterios de inclusión.

Se encontraron dos estudios referentes a los EAET relacionados con siponimod: un ensayo clínico multicéntrico de fase II realizado en pacientes con EMRR de 73 centros especializados en EM en Canadá, EE. UU., Rusia y nueve países europeos, en el que los pacientes se dividieron en la cohorte 1 (n = 188) y la cohorte 2 (n = 109). Un paciente con antecedentes de uveítis presentó edema macular con la dosis más alta del fármaco (10 mg), y un paciente presentó neuritis óptica con la dosis de 0,5 mg del fármaco. El segundo estudio fue un ensayo clínico de fase III realizado en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP) de 292 hospitales, clínicas y centros especializados en EM en 31 países. El 2% (n = 18) de los pacientes que recibieron siponimod presentaron edema macular en comparación con <1% (n = 1) de los que recibieron placebo.

Esta revisión sistemática concluye que no hay información suficiente para brindar recomendaciones de actuación con respecto a los eventos adversos oculares ocurridos durante el tratamiento con siponimod. No obstante, ante la presencia de cualquier síntoma ocular, se recomienda la evaluación inmediata por parte de un oftalmólogo.

La revisión de Cao L. et al.¹⁴ evaluó los efectos beneficiosos y adversos del siponimod a dosis de 2 mg como monoterapia o tratamiento combinado versus placebo o cualquier comparador activo para pacientes con diagnóstico de EM. Las búsquedas se realizaron en el Registro Cochrane de Ensayos de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del CNS, que contiene estudios de CENTRAL, Medline y EMBASE, y en las bases de datos del registro de ensayos Clini-

calTrials.gov y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La revisión incluyó 2 estudios con 1948 participantes (Kappos 2018; Selmaj 2013) que recogieron los siguientes efectos adversos:

Los más comunes incluidos en los dos estudios, con 1739 participantes, fueron dolor de cabeza (RR 1,75; IC del 95%: 0,59 a 5,18; P = 0,31); fatiga (RR 0,96; IC del 95%: 0,70 a 1,31; P = 0,78); mareos (RR 1,40; IC del 95%: 0,93 a 2,11; P = 0,11); nasofaringitis (RR 0,94; IC del 95%: 0,74 a 1,21; P = 0,65); náuseas (RR 1,85; IC del 95%: 1,15 a 2,98; P = 0,01); dolor de espalda (RR 0,78; IC del 95%: 0,54 a 1,12; P = 0,18); linfopenia (RR 6,73; IC del 95%: 0,85 a 53,14; P = 0,07); aumento de la alanina aminotransferasa (RR 4,21; IC del 95%: 2,08 a 8,53; P < 0,0001); infección de las vías respiratorias superiores (RR 0,94; IC del 95%: 0,52 a 1,71; P = 0,84); infección urinaria (RR 0,83; IC del 95%: 0,64 a 1,07; P = 0,15). Influenza (RR 0,91; IC del 95%: 0,63 a 1,30; P = 0,61) en dos estudios y 1729 pacientes, y bradicardia (RR 2,76; IC del 95%: 0,30 a 25,54; P = 0,37) en un estudio y 94 participantes.

En general, en comparación con el grupo de placebo, no hubo diferencias claras en el número de participantes con dolor de cabeza, fatiga, mareos, nasofaringitis, influenza, dolor de espalda, linfopenia, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias y bradicardia.

Los autores, en relación al perfil de seguridad de siponimod, indican que los EA más frecuentemente detectados para siponimod (cefalea, dolor lumbar, bradicardia, mareos, fatiga, gripe, infección urinaria, linfopenia, náuseas, aumento de la alanina aminotransferasa e infección de las vías respiratorias superiores) se relacionan con la dosis y rara vez condujeron a la interrupción del tratamiento.

El ensayo clínico de fase III de Kappos L. et al.⁸ incluyó 1645 pacientes en los análisis (1099 en el grupo de siponimod y 546 en el de placebo).

Los eventos adversos ocurrieron en 975 (89 %) pacientes que recibieron siponimod versus 445 (82 %) pacientes que recibieron placebo; Se trató de eventos adversos graves en 197 (18 %) pacientes del grupo de siponimod frente a 83 (15 %) pacientes del grupo de placebo. En lo relativo a la suspensión de tratamiento, 84 pacientes (8 %) suspendieron el siponimod debido a un evento adverso en comparación con 28 (5 %) pacientes con placebo.

La cefalea, la nasofaringitis, la infección del tracto urinario (ITU) y las caídas fueron los eventos adversos más frecuentes, siendo informados en más

del 10% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

Se informó hipertensión en 115 (10%) pacientes a tratamiento con siponimod en comparación con 41 (8 %) con placebo.

Los eventos adversos graves experimentados por al menos el 0,5 % de los pacientes en cualquiera de los grupos fueron aumento de las concentraciones de transaminasas hepáticas, carcinoma de células basales, conmoción cerebral, depresión, ITU, intento de suicidio, alteración de la marcha, recaída de esclerosis múltiple y paraparesia.

Proporcionalmente los pacientes que recibieron siponimod experimentaron más eventos adversos previamente asociados con la modulación del receptor S1P, como bradicardia al inicio del tratamiento (4 % frente a 3 %), hipertensión (12 % frente a 9 %), linfopenia (1 % frente a 0 %) y edema (2% frente a <1%). Las convulsiones también fueron más frecuentes con siponimod (2 %) que con placebo (<1 %).

Las tasas de neoplasias malignas fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Las frecuencias de eventos adversos y eventos adversos graves relacionados con infecciones fueron similares en ambos grupos de tratamiento, excepto por la reactivación del Virus Varicela Zoster (VVZ) que fue mayor en el grupo de siponimod (2 %) vs placebo (1 %).

En este ensayo no se especifica el manejo de las reacciones adversas, excepto en el esquema de titulación de dosis (basado en la experiencia en el ensayo de fase II), que mitigó en gran medida los efectos de retraso de conducción y frecuencia cardíaca.

DISCUSIÓN

Siponimod se sitúa como una opción relevante de tratamiento en la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), principalmente para aquellos pacientes que ya han sido tratados previamente con interferones (INF). Dado que no es una opción terapéutica exenta de efectos adversos cobra especial importancia conocer a fondo su perfil de seguridad y el manejo de los efectos adversos para poder aprovechar al máximo esta línea terapéutica.

Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con los resultados obtenidos en el ensayo clínico EXPAND⁸ para el perfil de seguridad de siponimod, en donde se constató que los efectos adversos se alinearon con el de otros medicamentos de la misma clase. Tal y como podemos comprobar en este estudio, los eventos adversos más frecuentes en pacien-

tes con siponimod, incluyeron elevación de transaminasas hepáticas, bradicardia al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión, reactivación del virus varicela zoster (VZV) y convulsiones. Todos ellos se han descrito previamente en el contexto de la modulación del receptor S1P en esclerosis múltiple. Las frecuencias generales de infecciones no aumentaron, así como tampoco las frecuencias de muerte y neoplasias malignas.

Para efectos tan frecuentes como la hipertransaminasemia, y que pueden desencadenar en un efecto adverso grave, la ficha técnica del medicamento⁷ indica la necesidad de tener precaución antes de iniciar el tratamiento y revisar niveles de transaminasas y bilirrubina. A mayores, añade las conductas tomadas en el ensayo clínico EXPAND⁸, donde se indica que el tratamiento se interrumpió si el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas relacionados con la disfunción hepática o si la elevación excedía un aumento 5 veces mayor. Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas indicativos de disfunción hepática, se debe realizar un control de las enzimas hepáticas y se debe interrumpir el tratamiento con siponimod si se confirma la existencia de daño hepático significativo. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y de los beneficios para el paciente con la reanudación del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia de la disfunción hepática. No obstante, cabe destacar que tanto en ficha técnica como en la bibliografía revisada no consta descrito específicamente un ajuste de dosis ni cuál es el manejo óptimo en estos casos. Se encuentra en marcha un estudio intervencional, fase 1, que investiga la farmacocinética de siponimod en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave en comparación con sujetos de control sanos.¹⁵

Los resultados de esta revisión indican que la actitud a seguir en caso de edema macular es interrumpir el tratamiento, y el reinicio con siponimod queda abierto según el balance beneficio riesgo. Tanto en ficha técnica como en la bibliografía analizada, se recomienda una evaluación inmediata por parte de un oftalmólogo ante la presencia de cualquier síntoma ocular. Conociendo este hecho sería razonable perfilar, estandarizar y optimizar protocolos de actuación adaptados a cada centro hospitalario (selección adecuada de pacientes, teniendo en cuenta aquellas características que puedan precipitar la aparición de edema macular (Diabetes Mellitus y uveítis, por ejemplo)) y que en ellos se incluyese un apartado de infor-

mación al paciente, en el que se sensibilice, informe y forme al paciente para que colabore en la detección precoz de este efecto adverso. Convertir al paciente en un miembro más del equipo asistencial que vele por su propia seguridad, ha sido señalado en otros ámbitos como una estrategia de utilidad en la mejora continua de la seguridad clínica del paciente^{16,17}.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con lo indicado en el metaanálisis de Zhao Z. et al¹²; debido a la amplia expresión de S1PR en los cardiomiocitos y las células endoteliales vasculares, todos los agentes que los involucran tendrán algún efecto cardiovascular. En el caso de bradicardia al inicio de tratamiento, aparece especificado en ficha técnica la pauta a seguir: ésta se solventaría realizando una escalada en la dosis, tanto al inicio como en caso de omisión del fármaco durante más de 4 días consecutivos.

Por otro lado, ante el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster (VZV), en la ficha técnica se aconseja a los pacientes sin antecedentes de varicela o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, someterse a una prueba de anticuerpos frente al VZV. Los pacientes que no presenten anticuerpos deben recibir un ciclo completo de vacunación contra la varicela.

En cuanto a las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos tras la revisión deben ser valorados teniendo en cuenta la exclusión de la literatura gris y la limitación de que existan estudios no indexados por términos MeSH que no hayan podido ser recuperados.

En vista de la revisión realizada, se necesitan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo y en vida real sobre el uso de siponimod para definir completamente el manejo clínico de los efectos adversos en pacientes a tratamiento con este medicamento para la EMPS.

No obstante, en cuanto a las implicaciones prácticas de esta revisión, los resultados obtenidos sugieren que aplicar las recomendaciones recogidas en los estudios revisados al manejo clínico diario de los EA conlleva una mejora en la gestión de los mismos, algo especialmente interesante en los de relevante significado clínico como la hipertransaminasemia. Conocer los principales eventos adversos se posiciona como una estrategia proactiva de prevención que redundará en la mejora de la seguridad del paciente y la calidad asistencial¹⁸ y permitirá a los profesionales de la salud implicados en la atención del paciente con EMSP a tratamiento con siponi-

mod realizar cuantas acciones considere necesarias para prevenir su aparición y realizar un mejor manejo. Asimismo, esta revisión supone a su vez un marco teórico actualizado en el que basar futuros estudios de investigación, incluyendo en vida real. Subyace la necesidad de desarrollar moduladores S1PR más selectivos para S1PR1¹⁹.

CONCLUSIÓN

La contribución de este trabajo a la literatura es recoger la evidencia científica disponible sobre el perfil de seguridad y manejo clínico de efectos adversos existente en el momento de su realización.

Tras su realización se concluye que se necesitan más datos en vida real para poder establecer unas recomendaciones claras sobre el manejo de determinados eventos adversos de relevante significación clínica, como puede ser la hipertransaminasemia. Además, es necesario el desarrollo de moléculas más selectivas para S1PR1 que garanticen así la disminución de EA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. (2022). Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill.
2. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. 2023.n GuiaEsclerosis_2023web.pdf (sen.es)
3. Damián DD. Clasificación de las formas de esclerosis múltiple. Rev Neurol Neurocir Psiquiat. 2023;51(2):52-53. doi:10.35366/113404.
4. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317; PMCID: PMC6120692.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95003005/FT_95003005.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rebif 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063008/FT_98063008.html
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Mayzent 2 mg comprimidos

recubiertos con película®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT_1191414003.html

8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32834-4. PMID: 29576505.

9. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160. PMID: 33781993; PMCID: PMC8005925.

10. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, Lao Y, Li H, Yang K, Li K. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013647. doi: 10.1002/14651858.CD013647.pub2. PMID: 34783010; PMCID: PMC8592914.

11. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Disponible en: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford

12. Zhao Z, Lv Y, Gu ZC, Ma CL, Zhong MK. Risk for Cardiovascular Adverse Events Associated With Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators in Patients With Multiple Sclerosis: Insights From a Pooled Analysis of 15 Randomised Controlled Trials. *Front Immunol*. 2021 Dec 7;12:795574. doi: 10.3389/fimmu.2021.795574. PMID: 34950154; PMCID: PMC8688957.

13. Muñoz-Ortiz J, Reyes-Guanes J, Zapata-Bravo E, Mora-Muñoz L, Reyes-Hurtado JA, Tierradentro-García LO, Rojas-Carabali W, Gómez-Suarez M, de-la-Torre A. Ocular adverse events from pharmacological treatment in patients with multiple sclerosis-A systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2021 Oct 28;10(1):280. doi: 10.1186/s13643-021-01782-7. PMID: 34711264; PMCID: PMC8554884.

14. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, Lao Y, Li H, Yang K, Li K. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013647. doi: 10.1002/14651858.CD013647.pub2. PMID: 34783010; PMCID: PMC8592914.

15. Pharmacokinetics of BAF312 in Patients With Hepatic Impairment. Disponible en: Study Details | Pharmacokinetics of BAF312 in Patients With Hepatic Impairment | ClinicalTrials.gov

16. Cachafeiro Pin AI, Villaverde Piñeiro L. Addressing the at-home care needs of patients with multidrug-resistant bacteria: what should we do?. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;31(1):85. Published 2023 Dec 27. doi:10.1136/ejhpharm-2022-003657.

17. Saturno PJ. Strategies for patient participation in continuing improvement of clinical safety. *Rev Calid Asist*. 2009 Jun;24(3):124-30. Spanish. doi: 10.1016/S1134-282X(09)71141-8. PMID: 19564005.

18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016). Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud Período 2015-2020. Disponible en: Estrategia_Seguridad_del_Paciente_2015-2020.pdf (sanidad.gob.es)

19. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):859-873. doi: 10.1007/s13311-017-0565-4. PMID: 28812220; PMCID: PMC5722770.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda realizada fue la que se presenta a continuación:

MEDLINE
(multiple sclerosis)
AND
(siponimod OR mayzent)
AND
(adverse effects)
Limit: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years-

Resultados: 23

WOS
(multiple sclerosis)
AND
(siponimod OR mayzent)
AND
(adverse effects)
Limit: from 2018 to present. Review article.

Resultados: 10

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

